

臨床試験に関する一般国民の態度についての全国調査

研究協力者：福原 俊一（東京大学大学院医学系研究科講師）

松村 真司（東京大学大学院医学系研究科内科学専攻）

黒川 清（東海大学医学部長）

要旨

わが国の住民がこれらの臨床試験についてどのような態度を持っているのかを明らかにすることを目的とした調査を行った。「第3回日本人の健康と暮らしに関する調査（以下JNHS-Ⅲ）」のデータの一部を使用した。日本全国より二段層化無作為抽出法によって得られた一般住民総計4500名を対象に、郵送法による自己記入式アンケート調査が行われた。まず臨床試験について説明をした後、過去の臨床試験への参加経験を尋ね、引き続きこのような「臨床試験」というものを知っているかどうかを尋ねた。その後、臨床試験がもたらす利益について尋ね、さらに臨床試験に参加したいかどうかの希望を尋ねた。最後に、もし臨床試験に協力するとした場合どのようなことをして欲しいかを尋ねた。

（結果）有効回答数は2187名、有効回答率は48.6%であった。これまで、新薬の臨床試験に参加したことがあると答えたものは36名、（1.7%）に過ぎなかった。また、「臨床試験」というものを知っているかどうか、の問いに対して、71.2%の回答者が「聞いたことはあるが良く知らない」と答えていた。臨床試験がもたらす利益に関して、73.2%の回答者が「新しく有効な薬が開発されることは、社会全体の利益」と答えた。臨床試験へ参加したいかどうかについて「参加したい」あるいは「どちらかというに参加したい」と答えた回答者は、癌や難病などの重い病気の場合で18.7%、高血圧や高脂血症などの一般的な病気の場合では13.8%にすぎなかった。「どちらともいえない」と答えたものがどちらの場合でも約4割存在した。もし臨床試験に協力するとした場合してほしいこととして、ほとんどすべての回答者が「医師が現在のあなたの病状について詳しく説明してくれること」および「使われる薬についてその効能や副作用を詳しく説明してくれること」の両項目については「してほしい」あるいは「どちらかというとしてほしい」と望んでいた。「人間ドックを無料で受けられること」に関しては67.9%の回答者が希望した。「VIPルームで待つなど特別な患者として大切に扱ってくれること」には35.2%、「謝礼をくれること」には17.2%の回答者のみが希望したにすぎなかった。多くの回答者が臨床試験について知識不足を訴え、臨床試験への参加への態度を保留していることから、今後臨床試験を推進するには一般住民への啓発が重要であると考えた。また、金銭的なインセンティブよりも被験者の医療サービスでの拡充が臨床試験を社会に定着させるためには重要であると考えた。

キーワード：臨床試験 住民調査 インフォームド・コンセント

A. 研究目的

日・米・欧の3極間で合意された国際的医薬品ハーモナイゼーション¹に伴い、1998年4月より、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（新GCP：Good Clinical Practice）が我が国でも完全実施になった²。この新GCPの大きな柱は、臨床試験における文書によるインフォームド・コンセントの徹底を含む、より国際基準に基づいた医薬品開発が求められることになったことである³。これによって従来治験というわが国独自の態勢で行われてきた臨床試験は、より患者の権利を重視した環境下で開発されなければならなくなった。このように新GCPの厳しい基準が求められる結果、臨床試験の現場においてさまざまな問題が生じていることが論じられている^{4,5}。例えば今後わが国で臨床試験が行われなくなる、いわゆる「臨床試験の空洞化」現象がおきるのではないかという危惧等が指摘されるようになった⁶。実際に新GCP施行後の平成10年度の調査では治験契約数が減少した医療機関が多かったことが明らかになっている⁷。

このような問題に関して、これまで医療機関⁸、医薬品メーカー、治験総括医、治験担当医、施設内治験審査委員会（Institutional Review Board: IRB）の委員など、医薬品開発側からのさまざまな調査が行われている⁹。これらの調査により臨床現場における文書によるインフォームド・コンセント実施徹底の難しさ、IRB機能の未整備、臨床試験の一部医療機関への集中などの問題が明らかにされてきた。また新GCP施行にともなう実地面での問題点は各学会のシンポジウムなどで取り上げられ^{10, 11, 12, 13}、行政¹⁴、医師・看護婦・薬剤師などの医療関係者^{15, 16}、医薬品メーカー¹⁷、関連研究機構¹⁸など臨床試験に関わるさまざまな分野における問題点が指摘されてきた。

このように医療機関側からの臨床試験についての検討は盛んであるにも関わらず、医薬品の最終消費者であり、臨床試験の重要な参加者である実際の患者あるいは一般住民の臨床試験に関する態度について調査した研究は少ない。井上らにより臨床試験に参加した健康人に行われた調査において、臨床試験は社会に貢献するボランティアであると答えた参加者が多いと同時に、人体実験であると認識している参加者も多いとい

う結果が明らかにされている^{19, 20, 21}。しかし井上らの調査は、すでに臨床試験に参加しているボランティアを対象にしているものであり、一般住民の意識とは異なる意見を持っている可能性がある。したがって一般住民が臨床試験についてどのような知識、態度、そして希望をもっているかを明らかにするためには、適切なサンプリング法により調査を行うことが極めて重要であると考えられる。本研究の目的は、全国から無作為抽出された一般住民のサンプルを用い、わが国の国民がこれらの臨床検査についてどのような態度を持っているのかを明らかにすることである。本研究から得られた知見は、新GCP下において一般住民ならびに患者の臨床試験への理解を深め、より多数の参加を促すためにどのようなアプローチが有効であるかの議論の重要な基礎データになると考える。

B. 研究方法

本研究は「第3回日本人の健康と暮らしに関する調査（以下JNHS-III）」の一環として行なわれた。この調査は日本人の健康状況、健康および医療についての意見を調査することを目的として3年間引き続いて行われた、自己記入式無記名アンケート調査である。総調査標本対象数は日本全国より得られた総計4500名であり、郵送法により調査が行われた。標本抽出法は他稿を参照されたい²²。

この調査票には、性・年齢・職業・世帯収入、健康状態、医療資源の使用に加え、臨床試験に関する態度についての質問が含まれた。はじめに臨床試験について「臨床試験とは、ある薬が高血圧、糖尿病、癌など、ある特定の病気を改善する効果があるかどうか、そして、その薬が人体にとって安全であるかどうかを検査する試験です。前もって動物実験で治療の効果と安全性が確認された薬だけが、臨床試験に使われます。現在行われている他の治療法よりも、よく効く可能性がある薬だけが臨床試験で使われます。この治療によってあなたの病気が改善されるかもしれませんが、同時に予測できない副作用などの危険も可能性としてあります。」と説明した。その上で過去の臨床試験への参加経験を尋ね、引き続きこのような「臨床試験」というものを知っているかどうかを尋ねた。その後、臨床

試験がもたらす利益について、1) 医師の興味を満足させる、2) 参加者（被験者）である自分の利益になる、3) 製薬会社の利益になる、4) 新しく有効な薬が開発されることは、社会全体の利益になる、の各項目について「そう思う」「どちらかといえばそう思う」「どちらともいえない」、「どちらかといえばそう思わない」「そう思わない」の中から回答を選ぶよう求めた。

次に臨床試験に参加したいかどうかを同様に癌や難病などの重い病気の場合と高血圧や高脂血症などの一般的病気の場合のケースごとに「参加したい」「どちらかというに参加したい」「どちらともいえない」「どちらかというに参加したくない」「参加したくない」の5つの選択肢を用いて尋ねた。最後に、もし臨床試験に協力するとした場合どのようなことをして欲しいかを、「医師の病状説明」「薬の効能・副作用の説明」「待ち時間の減少」「時間をかけた診療」「看護婦と話す時間を増やす」「病院への交通費」「謝礼」「VIPルームで特別な患者として扱う」「人間ドックが無料で受けられるようになる」のそれぞれについて、「してほしい」「どちらかといえばしてほしい」「どちらでもない」「どちらかといえばしてほしくない」「してほしくない」の5つの選択肢を用いて尋ねた。

C. 研究結果

1) JNHS-IIIの回答者特性

表1に示すように有効回答数は2,187名、有効回答率は48.6%であった。約6割の回答者がフルタイムもしくはパートタイムの職についており、4分の3の回答者が既婚者であった。約6%が独居であり、約6割の回答者が何らかの併存症を持っていると答えていた。約半数の回答者がかかりつけ医を持っていると答えており、約8%の回答者が過去一年間に入院したことがあると回答していた。

2) 臨床試験への参加の経験・臨床試験に関する知識

これまで、新薬の臨床試験に参加したことがあると答えたものは36名、わずか1.7%であり、ほとんどの人は臨床試験への参加経験がなかった。また、「臨床試験」というものを知っているかどうか、の問いに対して、約7割の回答者が「聞いたことはあるが良く知らない」と答えていた（表2）。

表1. 回答者特性

有効回答者数／総回答者数（有効回答率）	2187／4500（48.6%）
性（男性%）	男1071（49.0%）
年齢（平均、標準偏差、範囲）	49.5歳、15.9、18-95
就労状況	
勤務（フルタイム・パートタイム）	1270（59.3%）
退職・無職・休職・一時解雇	259（12.1%）
家事専業	401（18.7%）
学生	91（4.2%）
その他	122（5.7%）
婚姻状況（既婚%）	1645（76.3%）
住居状況（一人暮らし%）	137（6.3%）
年間世帯収入	
500万円未満	821（40.0%）
500万円以上1,000万円未満	838（40.8%）
1,000万円以上	394（19.2%）
併存症（あり%）	1269（57.4%）
かかりつけ医の有無（あり%）	1110（52.5%）
過去一年間の入院経験（あり%）	174（8.1%）

表 2. 臨床試験に関する知識

(臨床試験の定義・内容の説明の後)「臨床試験」について知っているか	
内容も含めてよく知っている	226 (10.2%)
聞いたことはあるが良く知らない	1596 (72.3%)
全く知らない	384 (17.4%)

表 3. 臨床試験がもたらす利益

	「そう思う」または「どちらかといえばそう思う」	どちらともいえない	「そう思わない」または「どちらかといえばそう思わない」
新しく有効な薬が開発されることは、社会全体の利益	1520 (73.9%)	465 (22.6%)	72 (3.5%)
製薬会社の利益になる	1340 (67.3%)	512 (25.7%)	139 (7.0%)
医師の興味を満足させる	1003 (50.2%)	712 (35.7%)	282 (14.1%)
参加者(被験者)である自分の利益になる	341 (17.2%)	1081 (54.5%)	560 (28.3%)

表 4. 臨床試験への参加希望

臨床試験に参加したいか	「参加したい」または「どちらかというに参加したい」	どちらともいえない	「参加したくない」または「どちらかといえば参加したくない」
一般的な病気の場合(高血圧や高脂血症など)	287 (13.7%)	866 (41.4%)	937 (44.8%)
重い病気の場合(ガンや難病など)	391 (18.6%)	857 (40.8%)	850 (40.5%)

3) 臨床試験より得られる利益

約4分の3の回答者が、「新しく有効な薬が開発されることは社会全体の利益になる」に「そう思う」あるいは「どちらかといえばそう思う」と回答し、「そう思わない」あるいは「どちらかといえばそう思わない」はわずか3.6%であった。「医師の興味を満足させる」「製薬会社の利益になる」の項目においては半数以上の回答者が「そう思う」あるいは「どちらかといえばそう思う」と回答したが、一方「参加者(被験者)の利益になる」の項目では約半数の回答者が「どちらともいえない」と回答した(表3)。

4) 臨床試験への参加希望

臨床試験へ参加したいかどうかについて「参加したい」あるいは「どちらかというに参加したい」と答えた

回答者は癌や難病などの重い病気の場合で18.6%、高血圧や高脂血症などの一般的な病気の場合では13.7%に過ぎなかった。両者とも約4割が「どちらともいえない」と回答した。「参加したくない」あるいは「どちらかというに参加したくない」と回答した割合は、重い病気の場合40.5%、一般的な病気の場合44.8%であった(表4)。

5) 臨床試験に協力する場合にしてほしいこと

表5に、回答者が臨床試験に協力する場合、どのようなことをして欲しいかという質問に対する回答分布を示した。「医師が現在のあなたの病状について詳しく説明してくれること」および「使われる薬についてその効能や副作用を詳しく説明してくれること」の両項目についてはほとんどすべての回答者が「してほし

い」あるいは「どちらかというとしてほしい」と望んでいた。また、「病院での待ち時間を少なくしてくれること」「医師がもっと時間をかけて診療してくれること」については、前述の「説明」の22項目に比べると「してほしい」と望むものがやや減少するものの、8割以上の回答者が「してほしい」あるいは「どちらかというとして欲しい」と回答した。「看護婦と話す時間を増やしてもらえらること」に関しては半数が「してほしい」あるいは「できればして欲しい」と望んでいるものの、「どちらでもない」という人が約4割を占めた。

経済的インセンティブについて、「病院への交通費の負担」は約6割の人が「してほしい」あるいは「どちらかというとして欲しい」と答える一方、「謝礼をくれること」「VIPルームで待つなど特別な患者として大切に扱ってくれること」に関しては約3割前後の回答者のみが「してほしい」あるいは「どちらかというとしてほしい」と答えるにすぎず、半数弱の人が「どちらでもない」と回答した。しかし、「人間ドックを無料で受けられること」に関しては7割弱の回答

者が「してほしい」または「どちらかというとしてほしい」と回答した。

D. 考察

新GCP実施以降、我が国における臨床試験の問題点として、臨床試験についての住民・医療機関双方の理解不足、不十分なインフォームド・コンセント、IRBの不備、生物統計学・臨床疫学・臨床薬理学等の講座の整備不足、医薬品情報の閉鎖性などさまざまな問題点が指摘されている¹⁷。平成10年度厚生省「医薬品の臨床試験の基盤整備に関する研究班」は医薬品の臨床試験を構成する基本骨格として薬を開発する製薬企業、臨床試験を実施する医師・医療従事者・医療機関、および被験者として参加する患者・一般市民の3者を提案したが³、今回この骨格の一部である一般市民から得られた多岐にわたる知見は極めて重要であると考えられる。

第一に、新薬の臨床試験についての一般住民の知識は非常に限られたものであることが明らかになった。新薬の臨床試験に実際参加した経験があるものはごく

表5. 臨床試験に協力する場合、どういふことをしてほしいか

	「してほしい」または「どちらかといえ ばしてほしい」	どちらでも ない	「してほしくない」ま たは「どちらかといえ ばしてほしくない」
使われる薬について、その効能や副作用を詳しく説明してくれること	2002 (96.5%)	52 (2.5%)	20 (1.0%)
医師が、現在のあなたの病状について詳しく説明してくれること	1980 (95.1%)	75 (3.6%)	27 (1.3%)
病院での待ち時間を少なくしてくれること	1809 (87.6%)	225 (10.9%)	30 (1.5%)
医師がもっと時間をかけて診療してくれること	1750 (84.3%)	293 (14.1%)	32 (1.5%)
人間ドックを無料で受けられること	1403 (67.9%)	546 (26.4%)	118 (5.7%)
病院への交通費などを払ってもらえること	1194 (58.3%)	698 (34.1%)	155 (7.6%)
看護婦と話す時間を増やしてもらえること	1003 (50.2%)	712 (35.7%)	282 (14.1%)
VIPルームで待つなど特別な患者として大切に扱ってくれること	718 (35.2%)	890 (43.6%)	433 (21.2%)
謝礼をくれること	341 (18.7%)	941 (51.7%)	539 (29.5%)

少数であり、大多数が臨床試験について「知らない」あるいは「聞いたことはあるが良く知らない」と答えていた。先に述べたように、臨床試験を構成する一角である一般住民が圧倒的な知識不足である以上、どんなに医療側・製薬会社側の基盤を整備したところで、新GCPにおける臨床試験への参加者の伸びは期待できないと思われる。臨床試験を広く社会に受け入れられるようにするために、一般住民に臨床試験のしくみについてもっと知ってもらう努力が重要であると考えられる。平成9年度の新GCP普及定着総合研究班のインフォームド・コンセント検討作業班はその最終報告書の中で治験について一般的ないし事前条件整備的な説明書の必要性を指摘した²³。本研究で一般住民の知識不足が認められたことより、一般住民についての啓発が、臨床試験普及のための前提条件としてまず重要であると考えられた。

第二に、現在一般住民の中で臨床試験への参加希望者は一般の病気でも重い病気でも、2割以下と少なく、逆に参加に消極的な群が4割以上存在した。しかしなお4割の回答者が「どちらともいえない」と態度を保留していることも同時に明らかになった。したがって、先に示したような一般に対しての臨床試験の一般への啓発ならびに新GCPに基づいた臨床試験の基盤整備によってこの態度を保留している群が臨床試験に参加してくる可能性は十分あると考えられる。欧米における同種の調査でも、臨床試験参加拒否派は一部であり、大多数は臨床試験について肯定的に捉えている、という結果がこれまでに明らかになっている²⁴。たとえばCassilethらの米国におけるアンケート調査では、71%の患者・一般住民が、患者は臨床試験の対象となるべきだ、と答えていた²⁵。また、Madsenらによるデンマークにおける同種の調査でも9割以上の患者・一般住民が臨床試験に肯定的な態度を持っていた²⁶。我が国における臨床試験に関する参加希望が低いことは、先に述べた一般的な臨床試験に関する知識不足が重要な要因のひとつであると思われ、早急な対策が必要であると考えられた。

第三に、一般的に考えられているような臨床試験についての否定的なイメージに反して、一般住民は臨床試験が「社会全体の利益になる」と肯定的にとらえて

いる人が多いことが明らかになった。欧米における同種の調査でも、臨床試験への参加の最も重要な動機は利他的な理由である。たとえば、先のMadsenらの調査では、81%の回答者が「将来の患者を助けるため」という理由が、臨床試験参加の際の重要な理由になるだろうと回答し、Cassilethらの調査では、約7割の回答者が「科学的知識への貢献」や「将来の患者の助けになる」ため患者の臨床試験への参加は重要であると認識していた。このように、全体として臨床試験についての知識不足にもかかわらず、臨床試験の重要性について住民が認識していることは、我が国でも十分な臨床試験の基盤整備と啓発活動により、臨床試験への理解が十分得られることが示唆される。

第四に、臨床試験に参加する際にしてほしいことは何かという問いのうち「してほしい」あるいは「どちらかというとしてほしい」との回答が最も多かった項目は、「使われる薬についてその効能や副作用の詳しい説明」および「医師があなたの病状について詳しく説明してくれること」であり、どちらも圧倒的多数の人がこれらの項目を支持した。また、同じ質問において、病院での待ち時間短縮・時間をかけた診療という項目が上位に上がった。これらの項目は8割以上という圧倒的多数の回答者が「してほしい」あるいは「どちらかというとしてほしい」と答えており、臨床試験参加者のメリットとして、現在のシステムで多くの患者が不満に思っている時間的な問題をメリットに転換することが参加者の利便性を拡大する上で有効であると考えられた。また医療サービスによる給付（人間ドック、交通費）も過半数に支持されており、これらも参加者に抵抗が少ないと考えられた。逆に、VIPルームでのサービスや、謝礼というアメニティーや金銭的インセンティブは比較的歓迎されていなかった。一般住民は臨床試験でもし本人にメリットをうけるのであれば、医療サービスの面においてのメリットをより重視していると考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、郵送法によるアンケート調査のため有効回答率は50%を下回っていた。したがって今回の結果が一般住民の意見を正しく反映していない可能性がある。第二に今回の設問が広義の「臨床試験」と「薬の開発における臨床試

験」を明確に区別しきれなかったことが回答者に混乱を生じている可能性がある。設問の多くは「新薬開発のための臨床試験」を念頭においた設定をしていたが、これらがたとえば最適な治療法を選択するためのそれ以外の臨床試験などと混同されたために、回答者が「どちらでもない」という中間的な意見を多く採用した可能性が考えられる。第三に臨床試験に協力する場合にしてほしいことは、むしろ現在の医療全般についての不満を反映する回答が多くなっている可能性がある。第四に今回は一般住民のアンケート調査であるため、実際に臨床試験にかかわる可能性が高い患者とは異なる希望を持っていることが考えられる。また、仮定として客観的に意見を述べる場合と実際に自分が参加する場合の態度は異なっている可能性もある。しかし、先述のCassilethらやMadsenらの調査は、一般住民と患者の双方に同様の臨床試験についてのアンケートを行っているがその間に意見の差は認めなかった。また、6割以上の臨床試験参加者は家族と相談のうえ参加しているという研究結果¹⁾もあり、一般住民の意見は家族として患者の意見にも大きく影響するため重要であると考えられる。

E. 結論

本研究は、我が国の一般住民はほとんど臨床試験について知識をもっていないにも関わらず、臨床試験の社会的必要性を理解していること、しかし、多くの人は参加の判断を保留していることなどを明らかにした。また、臨床試験への参加の条件としては、臨床試験開始時の十分なインフォームド・コンセントならびに適切な情報提供が重要であり、経済的またはアメニティについてのサービスより、参加者がよりよい医療サービスをうけることができるということのほうが重要であると考えていることを明らかにした。したがって、これらを改善していくことが今後我が国において臨床試験を社会に定着させるための第一段階として重要であると考えられる。

F. 参考文献

1) ICH E4: ICH Steering Committee. International Con-

ference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), 1995.

- 2) 日本版新GCP：医薬品の臨床試験の実施に関する基準に関する省令（厚生省令第28号）、官報（号外第58号）、6-12、1997
- 3) 三宅 智、吉田智編：臨床腫瘍学、癌と化学療法社、東京、1999、742-748.
- 4) Fukuhara S, et al. International Journal of Pharmaceutical Medicine, 11: 147-153
- 5) Fukuhara S, et al. International Journal of Pharmaceutical Medicine 13: 25-28, 1999
- 6) 中野重行：薬理と治療、23(7)、1671-1676、1995.
- 7) 厚生省治験を円滑に推進するための検討会：平成10年度治験実施体制調査結果概要 臨床試験の基盤整備、株式会社ミクス、東京、1999、125-146
- 8) 上田慶二：臨床評価、23、137-178、1995.
- 9) 平成10年度厚生科学研究 医薬品の臨床試験の基盤整備に関する研究最終報告書。臨床試験の基盤整備、株式会社ミクス、東京、1999：6-123.
- 10) 第94回日本内科学学会講演会：日本内科学会雑誌、86(9)；1674-1697、1997.
- 11) 第4回臨床薬理学講習会記録：臨床薬理、29：721-758、1998.
- 12) 第10回日本臨床腫瘍研究会：癌と化学療法、26(2)：225-233、1999.
- 13) ICH-GCPと日本の臨床治験の現況、問題点と提言 臨床薬理、29(3)：567-570
- 14) 阿部重一：日本内科学会雑誌、86(9)：1693-1694、1997.
- 15) 下山正徳、吉田智編：臨床腫瘍学、癌と化学療法社、東京、1999：742-748.
- 16) 松浦千恵子：癌と化学療法、26(2)231-233、1999.
- 17) 衣非 脩：癌と化学療法、24(13)：1883-1891、1997.
- 18) 下山正徳：癌と化学療法、26(2)：235-245、1999.
- 19) 井上真砂恵、他：臨床薬理、24(1)：269-270、1993.
- 20) 井上真砂恵、他：医学と薬学、35(2)：369-375、1996.

- 21) 井上真砂恵、他：臨床薬理30(1)：57-58、1999.
- 22) 松村真司、他：日本医事新報、3830：37-42、1997.
- 23) 平成9年度厚生化学研究新GCP普及定着総合研究
最終報告書：新GCP普及定着にむけて。株式会社
ミクス、東京、1998：26-61.
- 24) Ganz P.: *Cancer*, 65:2394-2399, 1990.
- 25) Cassileth BR, et al.: *JAMA*, 248:968-970, 1982.
- 26) Madsen S, et al. *J Intern Med*, 245:571-579,1999.
- 27) 井上真砂恵、他：臨床薬理、27(1)：203-204、1996.

日米欧三極の臨床試験における対照群選定基準の 国際ハーモナイゼーションに関する研究

研究協力者：長澤 俊彦（杏林大学医学部第一内科学教授）

協力研究者：野崎 稔（杏林大学医学部医療科学講師）

要旨

本論は、過去3年以上にわたって行われてきた医療用医薬品の比較・検証試験における対照群選定の日米欧三極ハーモナイゼーションに関する検討のうち、2000年3月に行われた専門家グループ（EWG）東京会議の議論を俯瞰したものである。

本会議では、step 2のsign offを経て基本的に合意されつつも、諸概念の更なる正確な定義付けに議論が集中したが、本論では、「ガイドラインの目的の明確化」と「非劣性試験における分析感度の問題」についての論点を記述した。

キーワード：ガイドラインの目的 分析感度 非劣性試験

A. 背景・目的

医療用医薬品の臨床試験における比較・検証試験のための対照群の選定に関する国際ハーモナイゼーション「Choice of Control Group in Clinical Trial (E-10)」は、その議論の成果であるガイドラインのdraftがほぼ完成し、各局規制当局ならびに企業団体の意見聴取を終えて、平成12年3月10日現在、step 4への合意に向けての作業が進行している。

本ガイドラインの議論においては、社会意識と連動する倫理性に関する見解の差異、統計的確度の要求の差異、および医療現場の要求する情報における差異など、各国間での綿密な意見調整を要する相違点をめぐる詳細な検討に長時間を費やしてきた。

特に、本ガイドラインがそもそも何の検証のためのガイドラインか（有効性の証明に関する試験のみか、あるいは安全性の検証のための試験をも包含したものか、など）という「目的」の明確化、そして有効性の証明のための比較・検証試験が示さねばならない統計学的堅牢性とは何か、そしてそれはどのような要件を満たせばよいのか、という「統計学的」定義の明確化がその議論の中心となってきた。

本研究報告では、最終段階を迎えたICH E-10における専門家ワーキンググループの議論のうち上記の中心

的な課題について平成12年3月EWG東京会議での成果を報告したい。

B. 研究方法

1995年、ICH横浜会議で新しいトピックスとして提唱された「Choice of Control Group in Clinical Trial」は1996年4月のワシントン会議より6回の専門家会議を経て1998年12月にEWGでのstep 2 sign offを終了し、1999年5月のSteering Committeeでのstep 2昇格に次いで、同年6月意見聴取案が厚生省より通達され（step 3）、2000年3月のEWG東京会議においてStep 4に向けての議論が展開された。本論は同会議の要旨である。

C. 結果および考察

ガイドラインの目的の明確化

医薬品臨床試験における比較・検証試験によって明らかにしようとする医薬品のプロフィールには、対照薬に対する有効性（臨床効果）のみではなく、安全性も含まれるが、本ガイドラインは、治療の有効性を証明するための一般原則を記述することに限定した。一方、このような一般原則のみの記述では実際の臨床試験の指針としては具体性に乏しいため、有効性の証明に関連する試験デザインの具体例を記述し、その実施

上の問題点までを提示した。つまり、対照群の目的と有効性を証明するのに通常使える対照群のタイプを記述し、次に対照に対する非劣性を示すことにより有効性を証明するための実薬対照試験（非劣性試験）の使用に関連した重要なデザインおよび解釈上の問題点が記載された。

このようなガイドラインの目的の2分化は、本ガイドラインのタイトルをより明確にすることの要求につながり、step 4を目前にE-10ガイドラインのタイトルは「Choice of Control Group in Clinical Trial」から「Choice of Control Group and Related Design and Conduct Issues」に変更された。

また、本ガイドラインは、各国での規制上の要求を取り扱うものではなく、それぞれの対照群を用いることにより何を示すことができるかについて記述するものであることが明らかにされた。

劣性/同等性を示すことを目的とした試験の分析感度の問題

従来、本邦の比較・検証試験の多くが実施しようとしてきた同等性検証は、そのタイプの試験の内部妥当性（internal validity）の脆弱さのゆえに、今後は非劣性の証明へと変化するであろうが、しかしながら非劣性の証明＝有効性の証明とも解釈できない事例が多々存在することも事実である。なぜなら有効性の証明には、その試験に、有効な医薬品をより効果の低いあるいは無効な医薬品と明確に区別できる能力（分析感度）が確固として内在されていなければならないからである。

分析感度（assay sensitivity）は有効な治療とより効果の小さな治療あるいは無効な治療を区別できる能力として定義される試験の性質であるが、分析感度は治療間の差を見出すための試験（優越性試験）、または非劣性を見出すための試験（非劣性試験）のいずれにおいても重要であって、臨床試験において分析感度が「ない」ということはその試験がほぼ無効であることと同等である。優越性試験に分析感度がなければ、治療薬が対照に勝ることを証明できず、したがって有効性を証明することは不可能であり、反対に非劣性試験に分析感度がなければ、無効な試験にも非劣性が示されるので非劣性ゆえに誤った有効性の結論に導かれる

ことになる。

実際の臨床試験で分析感度を鈍くする要素は大きく二つ考えられる。すなわち偏り（バイアス）とバラツキである。一般にバイアスは臨床試験の差を小さくする方向に働くので、試験において差が見出しにくくなる。すなわち優越性試験においては優越性を証明しにくくなるし、非劣性試験では劣っている治療の誤った非劣性を証明しやすくする。バラツキの増加は差を見出しにくくするので、優越性試験、非劣性試験ともにそれぞれ優越性、非劣性を証明しにくくする。

ところで、この分析感度を鈍化させる要素の見分け方は優越性試験においては比較的簡単であって、優越性試験で二つの治療間に差が示された場合は、それ自体が分析感度の存在の証明となりうる。しかしながら、非劣性試験においては、その試験の結果で差が示されるか否かにかかわらず、それは分析感度の存在の直接の証明にはならない。

このような、非劣性試験における分析感度の証明の困難性は、しかしながら以下の二つの決定事項をそれぞれ満足することによって演繹的に証明することが可能である。すなわち、

a. 薬剤効果に対する効果の既存の証拠

Historical evidence of sensitivity to drug effects

過去に同様のデザインで実施された試験で、一貫して有効な治療と、より効果のない治療あるいは無効な治療（典型的にはプラセボ）の区別が可能であった、という証拠。薬剤効果に対する効果は、理想的には、実薬対照がプラセボに対して確実にプラセボに勝る場合に示されるが、この場合、それを示した試験と「同様に」デザインされた実薬対照試験に対して、その試験をもって「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」とみなすことができる。

b. 適切な試験の実施

Appropriate trial conduct

実施された試験が、有効な治療を、より効果のない治療あるいは無効な治療と区別できる能力を損なうようなものではなかったこと。このことは実際には試験が完了した後でのみ完全な評価ができるのであるが、例えば組み入れ基準、許容できる併用療法などのデザイン要件が以前の試験に類似していることから事前に

適切性についてある程度の予想が可能であり、それに加えて試験集団や使用された併用薬などが実際に同様であったことを評価して事後に確認する。その試験は可能な限り高品質であることが要求されるのは言うまでもない。

3. 非劣性試験を成功させるために必要な4つのステップ

2で述べた非劣性試験における分析感度の確保要件を考慮する時、おそらくは本邦において今後も比較・検証試験の中心となるであろう非劣性試験を確実に実施するための条件を、以下のように示すことができる。すなわち、

- a 薬剤効果に対する感度の過去の証拠の決定。
- b 試験のデザイン：薬剤効果に対する感度を示したデザインと酷似していること。

- c マージン（いわゆるデルタ Δ ）の決定：過去のデータとの臨床的・統計学的観点を考慮。
- d 試験の実施：試験実施が過去の試験と同様かつ高品質に行われること。

D. 結論

今回のEWG東京会議の議論によって、有効性の証明法としてのプラセボに対する優越性試験の重要性を認めつつも、特に本邦やEUでは依然として主要な比較・検証方法となるであろう非劣性試験のより確実な計画・実施に関する説明・記述が強化され、統計学的には統計ガイドライン（E-9）の内容を補完するものとなった。今後本ガイドラインが初期の目的通り、比較・検証試験、ことに非劣性試験の適切な実施のために役立つことを期待したい。

医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 — 降圧薬の国際的臨床評価ガイドラインの作成 —

研究協力者：石井 當男（横浜船員保険病院院長）

要旨

1998年、Washington DCにおいて開催されたICHのExpert Working Group (EWG) 会議において、我が国の厚生省 (MHW) と日本製薬協 (JPMA) は「薬効群別臨床評価ガイドラインに関する検討」を提案し、ガイドライン作成には調和が比較的容易であろうと考えられる降圧薬を選択した。ICH Steering Committeeは、この検討を治療領域での新薬開発に関するICHガイドライン作成のための探索的研究 (pilot study ; EWG E12A) と位置付け、1999年3月のBrussels会議から検討を開始することを承認した。

Brussels会議では3極の降圧薬開発のガイドラインが詳細に比較検討され、3極間には基本的事項にいくつかの違いがあることが明確にされた。さらに、この違いを完全に解消することは困難であろうとの認識から、EWG E12Aでは降圧薬開発に関する必要事項をdocumentとしてまとめることで一致し、Draft Core Document Version 1が作成された。1999年10月のWashington DC会議にはVersion 1に各委員の意見を盛り込んだVersion 2が提出された。この会議ではVersion 2にさらに修正が加えられ、Steering Committeeには薬効評価の基本方針、被験者の条件、降圧効果の評価法、安全性の評価法、他の降圧薬との相互作用の検討、および配合薬の評価についての基本方針を記載したVersion 3.2が提出された。

降圧薬の評価法に関して調和がむずかしかった主な事項は、標準薬との比較および配合薬の評価法についてであった。

2000年2月、東京において開催されたEWG会議においても、これらの問題についての3極間、特に米国とEU間の意見を調整することは困難であった。しかし、東京会議ではICHガイドラインの意義についての認識では一致し、さらに薬効評価法についてこれまで以上に具体的な提案がなされた。ガイドライン案は“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs (新しい降圧薬の臨床評価の原則)”としてSteering Committeeに提出され、Consensus Draft Step 2として承認された。

今後、このガイドライン案に対する各局の高血圧専門家の意見を収集し、推敲を重ね、EWG E12Aの作業がStep 4として承認されることを目指す予定である。

キーワード：高血圧、降圧薬、日本、米国、ヨーロッパ

A. 研究目的

日本、米国およびヨーロッパ (EU) 3極の新薬開発に関するガイドラインには、それぞれの地域独自の医療事情および関係当局の考え方の違いが反映されており、そのため、3極間の新薬相互承認に円滑さを欠いている。日本ではICH-E5の発効に伴い、海外の試

験結果を利用することによる新薬の早期承認取得が可能となり、種々の治療薬領域において3極共通の新薬開発に関するガイドラインの必要性が高まってきた。

1998年2月、Washington DCにおいて開催されたICHのExpert Working Group (EWG) 会議において、日本製薬協 (JPMA) から「薬効群別臨床評価ガイドライ

ンに関する検討」が提案された。この検討の実施可能性は、3極にガイドラインが現存し、かつ日本の企業から調和の要望が多かった循環器系の4領域(降圧薬、抗心不全薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬)および抗リウマチ薬の5領域について調査された。同年9月、厚生省(MHW)とJPMAは、ガイドライン作成に関して比較的調和が容易であろうと考えられる降圧薬を選択した。ICH Steering Committeeは、この検討を治療領域での新薬開発に関するICHガイドライン作成のための探索的研究(pilot study)として位置付け、1999年3月のBrussels会議から開始することを承認した。

今日、高血圧に対する薬物治療は進歩したが、依然として高血圧は工業先進国における心血管疾患の主要な病因であり、より優れた降圧薬の開発が求められている。3極における新しい降圧薬の開発と相互承認を効率的に進めるため、3極共通の臨床評価ガイドラインを作成することが、本研究の目的である。

B. 研究方法

1999年3月のBrussels会議では3極の降圧薬開発のためのガイドラインが詳細に比較検討され、3極間には基本的事項にいくつかの違いがあることが明確にされた。この違いを完全に解消することは困難であろうとの認識から、EWG E12Aでは降圧薬開発に関する必要事項をdocumentとしてまとめることで一致し、Draft Core Document Version 1が作成された。ICH Steering Committeeはこの方針を承認し、Step 1として1999年10月のWashington DC会議までの審議継続を決定した。

Washington DC会議には、Draft Core Document Version 1に対するEWG E12Aの委員の意見に基づいて作成されたVersion 2が提出された。この会議ではさらに薬効評価の方法、被験者の条件などについて討議が行われ、Steering CommitteeにはVersion 3.2が提出された。

降圧薬の評価法に関して3極が合意に達するのが困難な主な事項は、標準薬との比較および配合薬の評価法についてであった。2000年2月に開催された東京会議においても、これらの事項についての調整が行われた。新しい降圧薬の開発に際しては、各極の地域のガイドラインとの調整も必要であるとの認識から、委員会ではICHガイドライン案の位置付けが討議された。

討議結果はSteering CommitteeによりStep 2として承認された。

今後、各極の専門家の意見を収集し、最終案がStep 4として承認されることを目指す予定である。

C. 研究結果

1. 3極における現存のガイドラインの主な違い

日本のガイドライン(1989年)、米国のFDA試案(1988年)およびEUのCPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)のガイドラインの間には、基本的事項についていくつかの相違がある。

- ①用量反応試験のデザイン：我が国ではオープン試験による漸増法が多く用いられているが、他の2極ではplaceboを含む低用量、中等用量ならびに高用量の二重盲検群間比較試験を基本としている。
- ②血圧の測定：我が国では薬剤の血中濃度が高い時点(peak)で測定された血圧に基づいて効果が評価されてきたが、欧米とも薬剤の血中濃度が最も低くなる時点(trough)で測定された血圧に基づく効果の評価が基本である。
- ③標準薬との比較：日本およびCPMPでは必須であるが、FDAでは必須ではない。
- ④効果判定基準：我が国では血圧下降度をカテゴリー化し、その分布を標準薬と比較して判定する方法が取られてきた。米国では拡張期血圧の基準値からの変化を、placebo群と比較することが基本。CPMPでは収縮期ならびに拡張期血圧の変化の群間比較を行うほか、血圧正常化率(140/90mmHg未満)などの降圧反応についても比較を行う。
- ⑤ABPM(ambulatory blood pressure monitoring)の応用：CPMPでは実施が望ましいとされているが、日本およびFDAでは任意である。
- ⑥配合薬の開発：FDAではfactorial designに基づく試験のみが要求される。CPMPではfactorial designによる試験の他に、各薬剤に対して反応しないnon-responderの症例を対象としたadd-on designによる試験が要求される。

以上のように、現存の3極のガイドラインにはいくつかの相違点が存在し、短期間における調和は必ずしも容易ではない。したがって、今回検討しているICH

ガイドラインでは地域差を認容し、かつ時間をかけて調和を図るという方針を盛り込むことが重要と考えられた。

2. 東京会議においてSteering Committeeに提出されたガイドライン案 (Consensus Draft Step 2) の要約

①General Principles for the Assessment of Efficacy (有効性評価の一般原則)

降圧薬の有効性の評価の基本は、収縮期血圧ならびに拡張期血圧の両者への作用である。特別な場合を除き、申請には心血管疾患の罹病率および死亡率に対する影響の資料は必要ではない。

②Study Population (試験対象)

試験対象は多様な背景をもつ本態性高血圧症患者とする。収縮期血圧ならびに拡張期血圧の両者の上昇を示す軽症・中等症の高血圧患者が望ましい。糖尿病、虚血性心疾患などの合併症のある患者も、服用している薬剤が試験の妨げとならない限り、試験の対象とする。標的臓器障害がある場合には、標準薬との比較試験に組み入れて差し支えないが、placeboとの比較試験では極めて短い期間の試験に限るべきである。

対象には75歳以上の高齢者も含め、広い年齢層の患者を選び、各年齢層について同一条件における効果を検討する。高血圧の重症度に応じて試験デザインを工夫する。二次性高血圧、収縮期高血圧、妊娠時の高血圧、および小児の高血圧は別個に検討する。

③Assessment of Antihypertensive Effect (降圧効果の評価)

i. Studies to assess antihypertensive effect

降圧効果評価の第1次エンドポイントは、対照群と比較した場合のtrough時血圧の観察期基準値からの変化の絶対値である。第2次エンドポイントとして反応の程度を評価してもよい。効果の経時的変化の検討も重要である。

用量反応はplaceboを用いる短期試験 (4-12週) により、また効果の持続は長期試験 (6カ月以上) により検討する。ABPM以外の方法による血圧測定では測定誤差を生じやすいこと、血圧には自然変動があること、および降圧薬の効果はplaceboより4-5mmHg程しか大きくない場合があるので、降圧効果の検討にはplacebo

を用いる二重盲検比較試験が必須である。

Placeboまたは標準薬を用いる短期間の無作為割り付け比較試験には下記の方法がある：

- a. Single fixed-dose vs. placebo
- b. Optimal titration (based on response) vs. placebo
- c. Forced titration vs. placebo
- d. Fixed-dose, dose-response vs. placebo
- e. Any of the above designs with an active control drug

長期効果と安全性を検討するための長期試験では通常標準薬との比較法を用いるが、試験の感度 (assay sensitivity) を検定するため、試験終了期にplacebo-controlled randomized withdrawal studyを行うことが望ましい。あるいは、被験者を先ず試験薬、標準薬およびplaceboの3群に割り付け、placeboの服用は短期間 (1カ月) に止めるという方法もある。また、長期オープン試験の終了期に、placebo-controlled randomized withdrawal studyを行ない、assay sensitivityを確認するという方法もある。

試験薬の服薬間の血圧への影響は、最近ABPMにより検討されているが、peak時とtrough時における血圧測定によっても評価できる。家庭血圧計も利用できるが、精度の検定が必要である。Peak時とtrough時の降圧効果の差が大きい場合には、服薬間隔の検討が必要である。Placebo効果を差し引いたT/P比 (trough時降圧効果とpeak時降圧効果との比) は、少なくとも50%以上が望ましいとされているが、弾力的に解釈しても良い。要は、peak時に過剰な血圧下降をもたらすことなく、かつtrough時の降圧効果を維持することである。

ii. Pharmacodynamic studies

降圧薬の薬力学的特徴を検討する必要がある。循環動態、腎作用および神経内分泌学的作用を調べる。この検討でもplacebo-controlledの方法を用いる。

iii. Dose-response

用量反応 (D/R) の検討には、randomized fixed-dose designが必須である。検討にはplaceboの他、少なくとも3用量が必要である。試験には通常randomized parallel fixed-dose D/R designを用いるが、placebo-controlled titration designを用いてもよい。用量反応の検討の目的は最小有効用量、D/R curveの峻急部分、および最大有効用量を明確にすることである。Placeboを使用し

なくてもD/R 関係を検討できるが、最小有効用量は確認できない。

iv. Comparison with standard therapy

新薬と標準薬との比較試験は重要であるが、この試験に対する要求は地域により異なる。試験の assay sensitivityを調べるには、placeboとの比較あるいは試験終了期に placebo-controlled randomized withdrawal phaseを設置する。短期試験には3-arm design(試験薬、標準薬およびplacebo間の比較)が有用である。長期試験ではplaceboとの比較は不可能であり、標準薬との比較に際しては既に述べた方法を用いて assay sensitivityを調べる(3, i)。

④Assessment of Safety (安全性の評価)

ICH-E1の規定では、約1500例(6カ月間の試験には300-600例、1年間の試験には100例)についての資料を要求している。しかし、長期の安全性の検討には決して十分な例数ではない。

通常の安全性検討のほか、血圧の下がり過ぎ、起立性低血圧、跳ね返り現象などに注意する。心調律・伝導、心収縮能、冠循環、心血管疾患危険因子(血糖値、脂質濃度など)ならびに標的臓器障害への影響を調べる。

⑤Co-administration with Other Antihypertensives (他の降圧薬との併用の検討)

降圧薬はしばしば併用されるので、試験薬を他の降圧薬と併用した場合の効果と安全性を調べることは重要である。長期および短期試験により、factorial designおよび併用時の効果を検討する。併用効果の検討に対する要求は、地域により異なると考えられる。

他の降圧薬に反応しない場合、試験薬を追加することによりその特徴を検討することができる(add-on studies)。

⑥Fixed Combination Products (配合薬)

配合薬の安全性と有効性を2つの方法がある。特殊な適応を支持するための資料の収集には、地域の当局と協議する必要がある。

i. Factorial study

試験薬と他の薬剤とを種々の用量で組み合わせた場合の効果と、各薬剤単独の効果との比較を、placeboを用いる短期間の無作為割り付け試験により検討する。

このような方法により、配合薬の効果を詳細に検討することができる。Factorial designを用いることにより、併用時のD/Rを調べることが可能である。

ii. Studies in non-responders to each drug

配合薬のいずれの成分に対しても反応しない例(例えば拡張期血圧が90mmHgを越す)について、配合薬の効果を検討する。配合薬の試験については、地域の当局の許可が必要な場合がある。

D. 考案

この度、降圧薬の臨床評価の国際的ガイドライン作成の作業において、我が国の評価法は基本的に他の2極と相違していることが判明した。これまで我が国ではplaceboを用いる比較試験は、種々の事情のため殆ど実施不可能であったが、今回検討されているICHガイドラインは、今後の我が国の臨床試験体制に大きな影響を与えると思われる。

ICHガイドラインの基本的事項については3極間で合意がえられ、また、ガイドライン作成の意義についての認識も一致した。しかし、標準薬との比較および配合薬の評価法などに関してはなお調整が必要である。また、これまでの3回のEWG会議を通し、降圧薬開発に関する地域のガイドラインの見解を尊重する必要があるとの意見も出された。2000年2月の東京会議のSteering Committeeに提出されたConsensus Draftのタイトルを、“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs(新しい降圧薬の臨床評価の原則)”としたのは、このような状況を考慮してのことである。

この度のガイドライン作成作業は、Steering CommitteeによりStep 2に達したと認められた。今後、各極における専門家の意見を収集し、Step 4への到達を目指す予定である。

E. 結論

現存する降圧薬臨床評価のガイドラインには、日本、米国およびEUの3極間で相違があることが判明した。しかし、これまでのBrussels, Washington DC、および東京での3回のEWG会議により、降圧薬の薬効評価法の主要事項については合意に達することができた。し

かし、試験薬と標準薬との比較、配合薬の評価法などについてはなお調和が必要であり、また地域のガイドラインとの調整を図る必要があると考えられた。東京会議においてSteering Committeeに提出されたガイドライン案に、“Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs (新しい降圧薬の臨床評価の原則)”という表題がつけられたのは、これらの状況を考慮した結果である。今後、各極の専門家の意見を聴取し、ガイドラインの最終案を作成する作業を予定している。

F. 参考文献

1. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 157: 2413-2446, 1997.
2. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 17: 151-183, 1999.
3. FDA Cardio-renal Advisory Committee: Proposed guidelines for the clinical evaluation of antihypertensive drugs (Draft). FAD 1988.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of hypertension. CPMP/ EWP/238/95, 1997.
5. 降圧薬の臨床評価に関する研究班：降圧剤の臨床評価法に関するガイドライン. 薬品研究 20 : 902-914, 1989.
6. 研究発表
1. 石井當男：高血圧患者の降圧目標値の定め方—どこまで下げるか. Med Pract 16: 225-230, 1999.
2. 石井當男：降圧薬の選択と使い方. 臨床と研究 76 : 34-39, 1999.
3. 石井當男：高血圧治療のEvidenceとはなにか. Ther Res 20: 2197-2202, 1999.
4. 石井當男、朽久保 修、鈴木 潔ほか：高齢者本態性高血圧症に対する β 遮断薬セリプロロールによる長期治療の効果. 臨床と研究 76 : 1653-1647, 1999.
5. 石井當男：高血圧の定義と分類. 循環器科 46 (suppl 1) : S141-S151, 1999.
6. Miyajima E, Shigemasa T, Yamada Y, Tochikubo O, Ishii M: Angiotensin II blunts, while an angiotensin-converting enzyme inhibitor augments, reflex sympathetic inhibition in humans. Clin Exper Pharmacol Physiol 26: 797-802, 1999.
7. Tochikubo O, Miyajima E, Shigemasa T, Ishii M: Relationship between body fat-corrected ECG voltage and ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. Hypertension 33: 1159-1163, 1999.
8. 石井當男：高血圧の診断基準—新しいガイドラインから—。NHKきょうの健康. 別冊 18-23, 2000.
9. 石井當男：米国高血圧合同委員会6次報告 (JNC VI) とWHO-ISHガイドライン. 日本臨床 58 (増刊号, 上) : 267-275, 2000.
10. 石井當男：EBMに基づく治療. 日本臨床 58 (増刊号, 下) : 29-35, 2000.

安全性報告E2B/M2仕様の実装と 電子的CTD共通技術仕様の導出に関する研究

研究協力者：岡田美保子（川崎医療福祉大学医療情報学科教授）

分担研究者：開原 成允（国立大蔵病院病院長）

協力研究者：小出 大介（東京大学医学部附属病院中央医療情報部助手）

要旨

医薬品の安全性情報を、迅速かつ正確に、より広い範囲に伝達するためには、電子的手段の導入が有効である。また安全性情報は、国際的に交換し、共有することが望まれており、国内における安全性報告の電子的仕様を検討する上では、国際的な仕様の標準との整合性をはかることが重要である。ICHでは個別症例安全性報告の標準として、E2Bによる個別症例安全性報告（ICSR）データ要素ガイドラインと、M2 EWGによるICSRの電子的仕様が作成されている。そこでM2 ICSR仕様書を詳細に検討し、国内における実装に堪える安全性報告の電子的仕様の確立を図った。さらに、もう一つのテーマとして、CTD（Common Technical Document）に対する電子的支援を取り上げ、電子的CTD（electronic CTD: eCTD）に必要とされる機能的要件を分析・整理し、それを支えるeCTDの情報技術基盤、およびeCTDの情報構造（アーキテクチャ）の共通仕様について、検討を行った。

キーワード：Individual Case Safety Report (ICSR), ICH ICSR DTD, Common Technical Document (CTD), Electronic CTD (eCTD), Electronic Submission

A. 研究目的

医薬品の安全性情報を正確かつ迅速に伝達し、より広い範囲で共有をはかるためには、電子的手段の導入が有効である。電子化の利点を最大限活かすためには、仕様の標準化が必須である。安全性情報については国際的な規模で共有化をはかることが望まれており、その標準化にあたっては国際的な動向との整合性をはかることが必要と考えられる。そこで、国際的標準としてICH M2 EWGによる個別症例安全性報告（Individual Case Safety Report: ICSR）の電子的仕様を取り上げ、国内に導入する上での同仕様の問題点を検討し、実装段階の仕様を確立する。

また医薬品規制情報電子化のテーマとして、CTD（Common Technical Document）の電子的支援がICH M2 EWGにおいて検討されている。その目的は、電子的CTD（Electronic CTD: eCTD）の作成、伝達、審査、管理の支援に必要な機能的要件を整理し、これを満た

す標準仕様を確立しようとするものである。今後、国内においても、各種規制情報の電子化が進むものと考えられるが、欧米諸国ではすでに各国内における電子申請の仕様が確立されつつある。そこで、諸外国における電子申請の事例を調査し、国際的に整合性のあるCTDの電子的仕様について検討する。

B. 研究方法

1. 症例安全性報告の電子的仕様

M2 EWGによる個別症例安全性報告（ICSR）の電子的伝送に関する仕様書が、1999年10月にステップ4相当に達している。同仕様書は、ICSRデータ構造のリレーショナル・ビュー、フィールド属性定義、電子的交換書式ICSR DTD（Document Type Definition）、確認応答メッセージ（受信状況についての送信者側への応答）、およびE2Bの単位や投与経路リストのコード化等からなる。同仕様書を基にして、国内における実

装段階の仕様の詳細を検討する。

2. CTDの電子的仕様

承認申請の電子化については、欧米諸国を中心として検討が進められており、国際的にはICH M2により、電子的CTD (eCTD) の仕様が検討されている。そこでM2 EWGの活動の進捗状況を踏まえて、諸外国の事例を調査し、国際的に整合性ある仕様について検討する。

C. 研究結果

1. 症例安全性報告の電子的仕様

① 国内向けの項目属性定義

M2個別症例安全性報告仕様書（以下、ICSR仕様書とよぶ）では、E2Bデータ項目（フィールド）について、フィールド長や書式、コード化の方法などの属性を定義している。フィールド長は文字数で表され、たとえば60ANとある場合は、英数字60文字で記入することを表す。文字種としては英数字AN (Alphanumeric) のほか、英字を表すA (Alpha)、数字を表すN (Numeric) の区別がある。同仕様では「日本語で記入する場合、フィールド長は、この2倍」としているが、国内でも英数字のみで記入する項目があること、また日本語の場合は漢字、ひらがなの他、様々な文字種（カタカナ、ローマ字、数字の全角・半角等）があるため、さらに詳細な仕様を示す必要がある。

② ICSR交換書式による日本語の記述

ICSR仕様書では、1回の伝送で2件以上の安全性報告をまとめて送信できるように仕様が定義されている。1回で送信する情報をICSRメッセージとよぶ。ただしメッセージの先頭にはヘッダ情報（送信者識別子、受信者識別子、送信日時等）をつけることとしている。ICSRメッセージの電子的書式として、SGMLに基づいたICH ICSR DTD Version 2.0が定義されている。図1に同DTDに基づいて記述したメッセージの概要を示す。

個々の項目や項目グループは開始タグと終了タグでくくって表す。図1先頭の<ichicsr>はICSRメッセージの開始タグを、最後の</ichicsr>は終了タグを表す。一般に終了タグは、開始タグの<の後に/を置いたもの

である。図1の①の部分はヘッダ情報（開始タグは<ichicsrmessageheader>）である。安全性報告は<safetyreport>と</safetyreport>でくくって表す（図1②）。報告が2件以上ある場合は、これを繰り返して用いる（図1③）。図1の④⑤は医薬品情報の項目グループの繰り返し記入の例である。個々のデータについては、たとえば送信者の組織がABC製薬ならば、

```
<senderorganization>ABC製薬
```

```
</senderorganization>
```

のように記入する。図1先頭の<ichicsr lang="ja">のlang="ja"の部分は、日本語で記入することを表す。langは言語属性とよばれ、langの値としてはISO639の言語コード（日本語はja）を指定する。

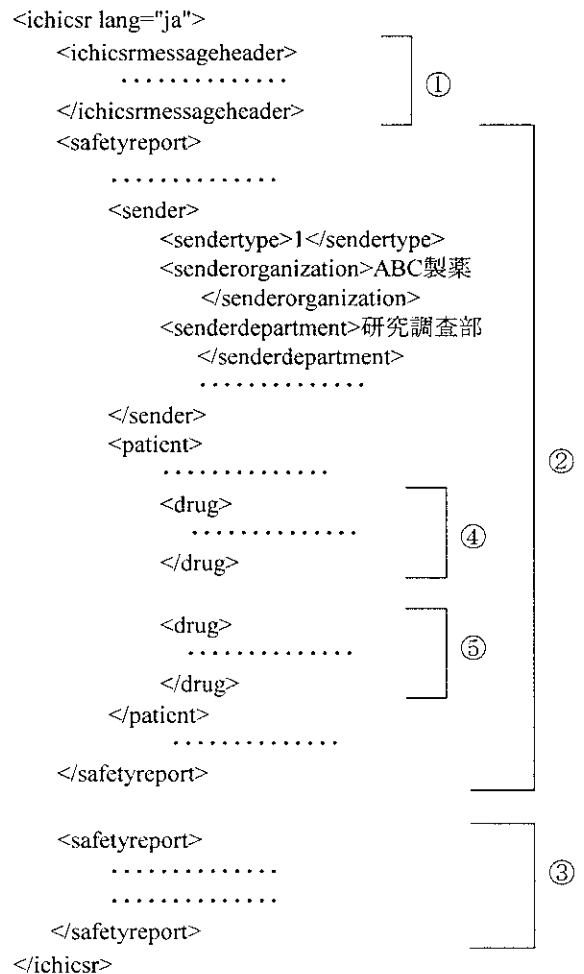


図1 ICSR送信メッセージのレイアウト

図2にICSR DTD Version2.0の一部を示す。ichicsr、ichicsrmessageheader、safetyreport等はエレメントと呼

ばれ、図1に示す開始タグは、これを◇で囲んだものである。図2の先頭にある

```
<!ELEMENT ichicsr --
    (ichicsrmessageheader, safetyreport+)>
```

の部分はメッセージ全体を表すエレメントichicsrが、ヘッダichicsrmessageheaderと安全性報告safetyreportからなることを定義している。またsafetyreportはoccurcountry、...、patient等のエレメントからなり、さらにpatientはdrug等のエレメントからなる等、DTDは項目のグループや階層関係、出現の順番等を定義している。occurcountry?、safetyreport+、activesubstance*などの?、+、*の記号は繰り返しの可否を表す。記号?は1回だけ記入するか、記入しなくともよいことを表す。記号+は繰り返し可能で、少なくとも1回は記入することを、*は繰り返し可能で、全く記入しなくともよいことを表す。これらの記号のない場合は1回だけ記入する。

```
<!ELEMENT ichicsr --
    (ichicsrmessageheader, safetyreport+)>
<!ELEMENT ichicsrmessageheader --
    (messagetype,
    messageformatversion,
    .....)>
<!ELEMENT safetyreport --
    (.....
    occurcountry?,
    transmissiondateformat?,
    transmissiondate?,
    (.....
    sender,
    .....
    patient))>
<!ELEMENT sender --
    (sendertype?,
    senderorganization?,
    senderdepartment?,
    .....)>
<!ELEMENT patient --
    (.....
    (.....
    drug+
    .....))>
<!ELEMENT drug --
    (.....
    (activesubstance*,
    ..... ))>
```

図2 ICSR DTD Version 2.0の一部

ICSR DTD Version 2.0は、SGML宣言（文字セットなどSGML文書を書くための様々な約束事を定める部分）を用いて多言語サポートの機能を実現しており、DTDと共に5種類のSGML宣言（Latin1、Latin7、SJIS、UTF-8等）を提供している。このうちSJISは厚生省医薬品情報提供システムで添付文書用DTDに利用されているもので、日本語を記述する場合には、これを用いることとしている。日本語を記入するにはUTF-8（ISO10646、unicode）を用いることも可能であるが、同コードの国内における利用環境の整備状況から、当面はSJISを利用することが適当と考える。

2. CTDの電子的仕様

① 機能的要件の分析

M2 EWGでは、電子的CTD（eCTD）に求められる機能的要件を整理し、これを満たすeCTDの技術基盤とeCTDの構造に関する仕様の開発を進めている。共通の機能的要件としては、たとえば目次（Table of Contents: TOC）の項目をクリックすると、その項目の個所に飛ぶことができる、キーワードでテキスト検索ができる、テキストや図・表をコピーしてワープロ等にペーストできる、注釈付けができる、などである。これらの要件の中には、たとえば複数ファイルにまたがる検索機能のように、基盤とする技術や、構造設計を行う場合に大きな要因となるものがある。

さらに要件として、申請のライフサイクル管理があげられている。すなわち最初の申請以降、審査中の追加資料や、承認後の変更の申請などを一貫して管理できるような機能である。これについては、共通的な仕様として、どのようなメタデータ（どのようなデータであるかを記述するためのデータ）を、どのような形式で持つことが必要か、検討を行っている。

② 諸外国の電子申請事例

現在、米国、ドイツ、フランス、オランダ、カナダ等の各規制当局で電子申請の仕様が定められつつあり、たとえば米国FDA（Electronic Submission）やドイツBfArM（DAMOS）では、電子申請の仕様がインターネット上で公開されている。具体例として、以下に米国FDA CDERの新薬承認申請（New Drug Application: NDA）の場合について概要を示す。

NDA電子申請企業ガイダンス（ドラフト）によると、たとえば目次としては3段階（NDA全体の目次、各項目の目次、各資料やデータセットごとの内容目次）を用意することや、個々の資料の書式（PDF）、さらにメインフォルダとサブフォルダの構成、フォルダやファイルの名前の付け方など、各種の仕様が定められている。

提出は、紙と電子ファイルの混在した形でなされており、電子的な部分はネットワーク・システムに格納される。審査官はネットワークからPCやCD-ROM、フロッピー等にコピーすることができる。審査業務では注釈付け、テキスト・画像等のワープロへのコピー、同一頁にない注釈やセクション、文献・付録、図表等へのリンク、複数の資料に渡るキーワード検索等がサポートされている。注釈付け等、ファイルの物理的変更を伴う操作はコピーしたファイルに対してのみ行われる。

注釈を付けた文書や、審査過程で作成された文書はDivision Files System (DFS) とよばれるシステムに保管・管理される。DFSはDocumentumとよばれる商用文書管理システムをカスタマイズして構築されている。文書作成はDFSの外でワープロを用いて行い、その後ファイルをDFSに登録する。登録の際に、ファイルは自動的にPDFに変換される。DFSには電子署名とよばれる機能があり、署名が必要な担当者のリストを作成して文書を回覧することができる。改訂の必要が生じた場合は、文書をDFSの外に出し、編集した上で再度登録する。署名手続きが完了すると、ファイルは最終的に保管され、以後の変更はできなくなる。

D. 考察

ICSR DTD Version 2.0を中心とするICSR仕様について検討した。国内においては、日本固有の日本語処理の問題があり、国内向けの仕様書の整備が必要と思われる。またICSRメッセージを記入する場合に、通常のテキストエディタ等で、すべて手作業で入力する方法では、大変に手間がかかるだけでなく、同時に入力ミスも犯し易い。電子的安全性報告システムの国内での安定した運用へ至るためには、操作が容易で、各種ヘルプの行き届いた入力支援ツールの整備が必要と考

えられる。

また電子的CTD (eCTD) については、M2 EWGでは、まず電子申請の処理で必要となる機能を整理・分析している。電子化された書類に期待される機能としては、コピー/ペースト、リンクによるナビゲーション、複数の書類に渡るキーワード検索といった審査支援や、膨大な書類の管理など、業務の効率化がある。これを実現する方法は一通りではない。現在、基盤とする技術としては、例えばXMLやPDFが考えられる。しかし技術基盤を考える場合は、機能的評価に加えて、既存のシステムへの影響や新規導入に関わる負担など、運用上の観点を考慮に入れることが必要である。また現在、各CTD EWGによりステップ2ドキュメントが整備されつつあることから、今後はCTDの内容に基づいて、より具体的かつ詳細に検討しながら、共通仕様を導びくことが必要となっている。

E. 結論

ICSR DTD Version 2.0を基礎として、国内における安全性報告の電子的仕様について、実装レベルの問題点を検討した。国際的な電子的標準との整合性をはかりながら、今後は、国内向けの詳細な仕様を整備すると共に、入力支援ツールなど、ユーザ支援についても具体策を検討することが必要と考えられる。

またeCTDについてはM2 EWGにおいて、その作成、伝達、審査、管理支援に必要な機能的要件を整理し、これに基づいてeCTDの技術基盤、データ構造の検討が進められている。現在、世界各地において申請の電子化の動きがあり、それぞれ独自の仕様が定められつつある。今後、国内においても各種規制情報の電子化が進むものと考えられるが、電子化のメリットを最大限に活かすためには、共通的仕様を導出し、国際的な標準を確立することが必須と考えられる。

F. 参考文献

1. Eric van Herwijnen: Practical SGML - Second Edition, Kluwer Academic Publisher, 1994.

G. 研究発表

1. 岡田美保子、開原成允、村上貴久、小出大介、大